

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES	11	NUMERO	485912
	31		
	23	FECHA DE PRESENTACION	13-11-79
			13 NOV. 1979



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		44260/78	13 de noviembre de 1978		INGLATERRA.
		7929013	21 de agosto de 1979		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 239/36; A61K 31/495		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H ₂ .

CADUCADO

71	SOLICITANTE (S)
	SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra.

72	INVENTOR (ES)
	Thomas Henry Brown. Robert John Ife.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos farmacológicamente activos de utilidad para el bloqueo de receptores de histamina H_2 . Los compuestos obtenidos por el procedimiento de esta invención, pueden existir como sales de adición de ácido pero, por conveniencia, se hará referencia en toda esta memoria a los compuestos principales.

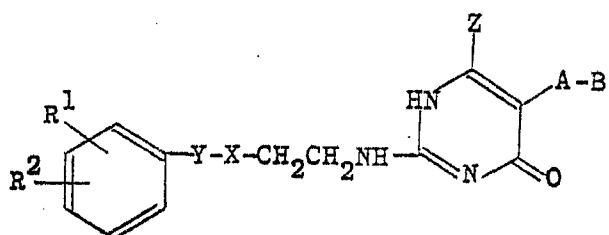
Muchas sustancias fisiológicamente activas ejercen sus acciones biológicas por interacción con puntos específicos conocidos como receptores. La histamina es una de tales sustancias y tiene múltiples acciones biológicas. Aquellas acciones biológicas de histamina que son inhibidas por drogas llamadas normalmente "antihistaminas", de las cuales la mepiramina, difenilhidramina y clorofeniramina son ejemplos típicos, son mediadas a través de receptores H_1 de histamina. Sin embargo, otras acciones biológicas de histamina no son inhibidas "antihistamina" y las acciones de este tipo, que son inhibidas por burimamida, son mediadas a través de receptores que se denominan receptores H_2 de histamina, definiéndose los receptores H_2 como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por mepiramina pero si lo son por burimamida. Los compuestos que bloquean receptores H_2 de histamina son denominados antagonistas de receptores H_2 de histamina.

El bloqueo de receptores H_2 de histamina es de valor a la hora de inhibir las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas". Por consiguiente, los antagonistas de receptores H_2 de histamina son de utilidad, por ejemplo, como inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, como agentes anti-inflamatorios y como agentes que actúan sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, como inhibidores de los efectos de histamina sobre la presión sanguínea.

En algunos estados fisiológicos, las acciones biológicas de histamina son mediadas a través de receptores de histamina H₁ y de histamina H₂ y resulta de utilidad el bloqueo de ambos tipos de receptores. Estos estados incluyen la inflamación mediada por histamina, por ejemplo, inflamación de la piel, y aquellas respuestas de hipersensibilidad debidas a la acción de histamina en los receptores H₁ y H₂, por ejemplo, alergias.

Los compuestos de esta invención tienen tanto actividad antagonista de histamina H₁ como actividad antagonista de histamina H₂ y son de utilidad en el tratamiento de estados en donde son útiles los antagonistas de histamina H₂.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula 1



(1)

en la que R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, trifluormetilo, nitro, amino, alquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino o ciano; R² está en la posición 3, 4 ó 5 y es hidrógeno, o R² es alquilo inferior sustituido por amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, N-piperidino o N-pirrolidino, o R² es etoxi o propoxi omega-sustituido por amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, N-piperidino o N-pirrolidino; Y es metileno u oxígeno y X es metileno o azufre, a condición de que uno o dos de los grupos X e Y sean metileno; Z es H o al-

quilo inferior, A es alquileo C_1-C_5 ó $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$ en donde W es oxígeno o azufre y p y q son tales que su suma es de 1 a 4 y B es hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, hidroxilo y amino (que pueden ser iguales o diferentes) ó B es un grupo naftilo, 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo) o un grupo 4- ó 5- (1,3-benzodioxolilo) o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, aril(alcoxi inferior) (preferiblemente benciloxi), hidroxilo, alcoxi(inferior)alcoxi(inferior), trifluormetilo, di(alquilo inferior)amino, fenoxi, halofenoxi, alcoxifenoxi inferior, fenilo, halofenilo o alcoxifenilo inferior (que pueden ser iguales o diferentes).

En toda esta memoria, por los términos "alquilo inferior", "alcoxi inferior" y "alcanoilo inferior", se quiere representar grupos alquilo, alcoxi y alcanoilo que son de cadena recta o ramificada y contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridilo, N-oxopiridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, bencimidazolilo y benzotiazolilo.

Estos compuestos difieren de los compuestos ya descritos como dotados de actividad antagonista de histamina H_2 , en que no tienen un grupo heteroarilo o un grupo isotioureido como una característica esencial para su actividad.

Preferiblemente R^1 está en la posición 2.

Con preferencia R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior (en particular metoxi), hidroxilo, halógeno (en

particular cloro), trifluormetilo, amino o ciano. Particularmente, R^1 es con preferencia metoxi o cloro cuando R^2 es hidrógeno, y R^1 es hidrógeno cuando R^2 es distinto a hidrógeno.

5 Con preferencia, R^2 es hidrógeno o alquilo inferior sustituido por dialquil(inferior)amino, particularmente dimetilaminometilo.

Preferiblemente, cuando R^2 es hidrógeno, X e Y son ambos metileno.

Con preferencia, Z es hidrógeno.

10 Cuando B es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, preferiblemente está sustituido por uno o más grupos alcoxi inferior y, en particular, es 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo.

15 Un grupo particularmente valioso de compuestos es aquel en donde B es 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), 5-(1,3-benzodioxolilo) ó 1-naftilo.

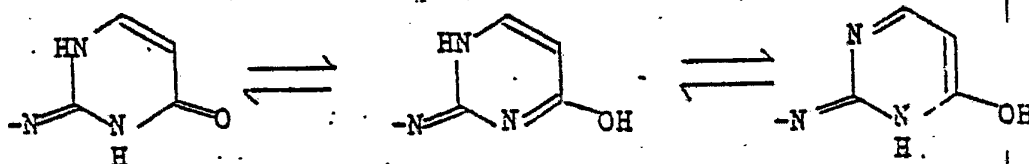
20 Cuando B es un grupo heteroarilo, con preferencia es un grupo 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 2-imidazolilo, 2-pirimidilo, 2-pirazilo, 3-piridazilo, 3-quinolilo ó 1-isoquinolilo, cuyo grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alcoxi o alquilo inferior, o un grupo piridilo o pirimidilo sustituido por hidroxilo y especialmente 3-piridilo, 6-metil-3-piridilo, 5,6-dimetil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 6-hidroxi-3-piridilo y 2-hidroxi-4-piridilo.

25 Preferiblemente en los compuestos de la fórmula I, A es un grupo alquileo α, ω -recto o ramificado, preferiblemente de cadena recta y especialmente metileno ($-\text{CH}_2-$) o bien A es $-(\text{CH}_2)_p \text{W}(\text{CH}_2)_q$ - en donde p es 0, W es oxígeno y q es 1 (es decir, A es un grupo $-\text{OCH}_2-$, oximetilo). Otros ejemplos de

30

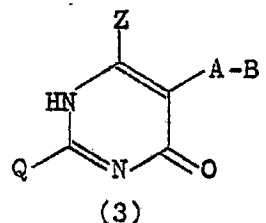
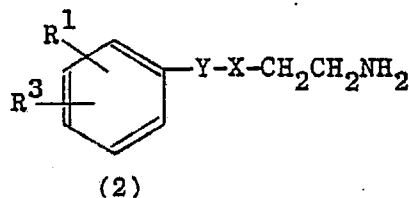
A son metoximetilo, etiltiometilo, metoxietilo y metiltioetilo.

Los compuestos de fórmula I se muestran y describen con derivados de 4-pirimidona y estos derivados se encuentran en equilibrio con los correspondientes tautómeros 6-ona. Estos compuestos existen también, en un menor grado, como los tautómeros hidroxí y el anillo pirimidona puede existir también en las siguientes formas tautoméricas:



Los compuestos de fórmula I en donde B es un grupo 3-piridilo son los preferidos debido a que estos compuestos son en general mas activos como antagonistas de histamina H_2 que los correspondientes compuestos de fórmula I en donde B es un grupo arilo, cuando se miden después de la administración intravenosa y oral. Los compuestos de fórmula I en donde B es un grupo 3-piridilo con un sustituyente de alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxí, son especialmente preferidos debido a que, en general, estos compuestos son al menos tan eficaces como antagonistas H_2 como los correspondientes compuestos en donde B es un grupo piridilo insustituido, siendo los primeros compuestos menos agudamente tóxicos cuando se administran intravenosamente a ratones en dosis elevadas.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula 3 con una amina de fórmula 2, separándose, cuando sea necesario, cualquier grupo amino-protector presente en el grupo R^3 :

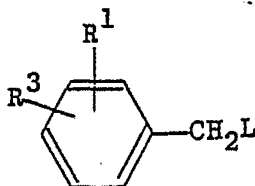


En la fórmula 2, Y, X y R¹ se definen como en la fórmula I y R³ está en la posición 3, 4 ó 5 y es hidrógeno, alquilo inferior sustituido por un grupo R⁴, o es R⁴CH₂CH₂O- ó R⁴CH₂CH₂CH₂O-, en donde R⁴ es dialquil(inferior)amino, N-piperidino, N-pirrolidino, un grupo amino protegido o un grupo alquil(inferior)amino protegido. Ejemplos de grupos amino-protectores son t-butoxicarbonilo (separado con ácido trifluoroacético), benciloxicarbonilo (separado por hidrogenolisis o con bromuro de hidrógeno), o ftaloilo (separado con hidrazina o metilamina). En la fórmula 3, A, B y Z se definen como en la fórmula I (siempre y cuando que pueda protegerse opcionalmente cualquier grupo hidroxilo de B) y Q es nitroamino (NO₂NH-), alquil(inferior)tio, benciltio, halógeno u otra agrupación que se desplace convenientemente por una amina.

Preferiblemente Q es metiltio. Particularmente Q es con preferencia nitroamino.

Esta reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente a temperatura elevada, por ejemplo 150°C, o en presencia de un disolvente, tal como en piridina bajo reflujo. Cuando Q es nitroamino, esta reacción se efectua preferiblemente en etanol, isopropanol o piridina en reflujo.

Los compuestos de fórmula 1 en donde X es azufre pueden prepararse también por reacción de un compuesto de fórmula 4:

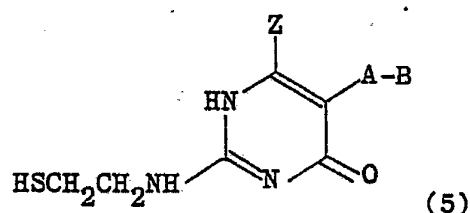


(4)

en la que R¹ y R³ se definen como en la fórmula 2 y L es un grupo desplazable con un tiol, por ejemplo, hidroxilo, aciloxi

(preferiblemente acetoxi), metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, alcoxi inferior (preferiblemente metoxi), cloro, bromo o triarilfosfonio (preferiblemente trifenilfosfonio), con una 2-(2-mercaptoetilamino)pirimidona de fórmula 5:

5



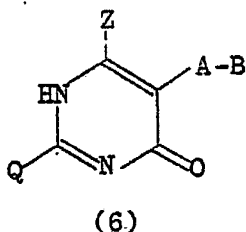
10

en la que Z, A y B se definen como en la fórmula 1, a condición de que los grupos hidroxilo de B puedan protegerse, separándose, cuando sea necesario, cualquier grupo protector presente. Preferiblemente cuando L es hidroxilo, alcoxi inferior o acetoxi, la reacción se efectúa bajo condiciones ácidas, por ejemplo en ácido acético o en ácido clorhídrico o bromhídrico acuoso. Con preferencia cuando L es sulfoniloxi, cloro, bromo o triarilfosfonio, la reacción se efectúa en presencia de una base, por ejemplo en presencia de etóxido sódico en etanol. Preferiblemente L es hidroxilo o cloro.

15

Los compuestos de fórmula 5 pueden prepararse por reacción de un compuesto $G\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ en donde G es hidrógeno o un grupo tiol-protector, por ejemplo tritilo, 4-metoxibencilo o $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ (en donde el tiol está protegido como el disulfuro), con una pirimidona de fórmula 6:

20



en donde Z, A y B se definen como en la fórmula 1 (a condición

de que los grupos hidroxilo de B puedan ser protegidos) y Q es nitroamino, alquiltio inferior, benciltio, cloro o bromo, y separación de cualquier grupo tiol-protector presente.

5 Los sustituyentes hidroxilo de los grupos B pueden protegerse durante estas síntesis. Ejemplos de grupos hidroxilo-protectores son metoximetilo, metiltiommetilo, tetrahidropiraniolo, arilmmetilo (por ejemplo bencilo), alquilo inferior (por ejemplo metilo) y acilo (por ejemplo formilo y acetilo).

10 Los compuestos de fórmula 1 en donde B es N-oxopiridilo y R² es hidrógeno pueden prepararse también por oxidación de los correspondientes compuestos de fórmula I en donde B es piridilo, por ejemplo, utilizando un peroxiácido, por ejemplo ácido 3-cloroperoxibenzóico.

15 Los compuestos de fórmula en donde B es un grupo 2-, 4- ó 6-hidroxipiridilo, pueden prepararse convenientemente por la hidrólisis ácida de los correspondientes compuestos de fórmula I en donde B es un grupo piridilo con un sustituyente alcoxi inferior en la posición 2, 4 ó 6.

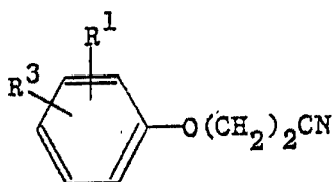
20 Las aminas de fórmula 2 en donde X es azufre pueden prepararse por reacción del alcohol bencílico adecuado con cisteamina en un medio ácido, por ejemplo ácido bromhídrico o una sal hidroháluro en ácido acético, o por reacción del haluro de bencilo adecuado (el cual puede prepararse a partir de un alcohol bencílico y un haluro de tionilo) con cisteamina
25 bajo condiciones básicas. Preferiblemente, se emplea el último método cuando R¹ ó R² es sensible al tratamiento con ácidos fuertes. Estos alcoholes bencílicos pueden prepararse por reducción del éster benzoato o benzaldehido adecuados con hidruro de litio-aluminio o sodio en etanol, o por conversión del bromo-
30 benceno adecuadamente sustituido en un derivado de bromuro de

5 aril-litio o aril-magnesio y reacción de este último con formaldehído en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano. Las aminas en donde R^1 es hidroxí pueden prepararse por disociación de la correspondiente amina en donde R^1 es alcoxi inferior, por ejemplo empleando bromuro de hidrógeno o tribromuro de boro. Las aminas en donde R^1 es amino pueden prepararse por reducción de las correspondientes aminas en donde R^1 es nitro.

10 Las aminas de fórmula 2 en donde Y y X son ambos metileno, pueden prepararse por reacción de un compuesto de aril-litio (el cual se puede preparar a partir de un bromuro de arilo) (a) sucesivamente con 1,4-dibromobutano, ftalimida de potasio e hidrazina o (b) sucesivamente con 4-bromobutilftalimida e hidrazina o (c) sucesivamente con 1,3-dibromopropano, cianuro potásico e hidruro de litio-aluminio. Las aminas de
15 fórmula 2 en donde Y y X son ambos metileno y R^1 es nitro, amino, hidroxí, halo, ciano o alcoxi en la posición 2, pueden prepararse por reacción de un 2-nitrohalobenceno con éster de dietilo de ácido 2-(2-cianoetil)malónico con hidruro sódico en tetrahidrofurano, hidrólisis del producto para dar un 4-(2-nitrofenil)butironitrilo, seguido por reducción catalítica
20 para dar 4-(2-aminofenil)butironitrilo, reducción con hidruro de litio-aluminio para dar una 4-(2-aminofenil)butilamina y conversión a la amina deseada por diazotación a un pH de 1 y, cuando sea necesario, reacción con un haluro cuproso o cianuro cuproso o por diazotación en un alcohol inferior. Las aminas
25 en donde R^1 es 2-alkil(inferior)amino pueden prepararse por acilación de 4-(2-aminofenil)butironitrilo y reducción del producto resultante.

30 Las aminas de fórmula 2 en donde Y es oxígeno, se pueden preparar mediante dos métodos:

(i) Reducción de un nitrilo de fórmula 7:

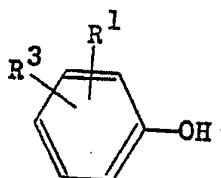


(7)

5

por ejemplo con hidruro de litio-aluminio o con hidrógeno y rodio sobre un catalizador de alúmina. Los nitrilos de fórmula 7 se pueden preparar por reacción del correspondiente fenol de fórmula 8 con acetonitrilo;

(ii) reacción de un fenol de fórmula 8:

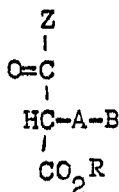


(8)

10

con N-(3-bromopropil)ftalimida, seguido por separación del grupo ftalimido con hidrazina o metilamina.

Los intermediarios de fórmula 3 en donde Q es nitroamino se pueden preparar por reacción de nitroguanidina con un compuesto de fórmula 9:



(9)

15

en la que R es alquilo inferior, arilo o aralquilo, en presencia

de una base. Preferiblemente esta reacción se efectua en un alcohol inferior con un alcóxido inferior de sodio como base, y preferiblemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

5 Esta invención incluye los equivalentes químicos evidentes de los compuestos de fórmula 1, por ejemplo, aquellos compuestos con sustituyentes adicionales sobre el anillo benceno que no afectan sustancialmente a la utilidad esencial exhibida por los compuestos de fórmula 1.

10 Los compuestos de fórmula 1 bloquean receptores de histamina H_2 , es decir inhiben las acciones biológicas de histamina que no son inhibidas por "antihistaminas" tales como mepiramina pero que son inhibidas por burimamida. Por ejemplo, los compuestos de esta invención inhiben la secreción estimulada con histamina de ácido gástrico de los estómagos lumen-perforados de ratas anestesiadas con uretano, a dosis inferiores a .32 micromoles por kg, intravenosamente. Este procedimiento se ilustra en Ash y Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother., 27, 427, (1966). Los compuestos específicos de fórmula 1 descritos en los ejemplos 7, 8, 9 y 14 inhiben la secreción de ácido gástrico, estimulada por histamina, en un 50 %, después de dosis intravenosas inferiores a 1 micromol por kg. La actividad de estos compuestos como antagonistas de histamina H_2 se demuestra también por su capacidad para inhibir otras acciones de histamina que, de acuerdo con el artículo antes mencionado de Ash y Schild, no son mediadas por receptores de histamina H_1 . Por ejemplo, los compuestos específicos descritos en los ejemplos 1 a 14 inhiben las acciones de histamina sobre el atrio aislado del cobayo y útero aislado de la rata a dosis inferiores a $0,5 \times 10^{-5}$ molar. Los compuestos de fórmula 1 en donde R^2 es

15

20

25

30

un grupo alquilo inferior sustituido son significativamente más activos como antagonistas H_2 que los correspondientes compuestos en donde R^2 es hidrógeno.

5 Los compuestos de esta invención inhiben la secreción basal de ácido gástrico y también la estimulada por pentagastrina o por alimentos.

10 Por otra parte, y en un ensayo convencional, tal como la medición de la presión sanguínea en la rata anestesiada, puede demostrarse también la acción de los compuestos de esta invención a la hora de inhibir la acción vasodilatadora de histamina. El nivel de actividad de los compuestos de esta invención se ilustra por la dosis eficaz que produce una inhibición del 50 % de la secreción de ácido gástrico en la rata anestesiada y la dosis que produce una inhibición del 50 % en la taquicardia inducida por histamina en el atrio aislado del cobayo.

20 Los compuestos de fórmula I bloquean también receptores de histamina H_1 , es decir inhiben las acciones biológicas de histamina que son inhibidas por mepiramina, difenhidramina y clorfeniramina. Por ejemplo, los compuestos específicos descritos en los ejemplos inhiben la acción de histamina en el ileo aislado del cobayo a dosis de aproximadamente 10^{-4} Molar y los descritos en los ejemplos en donde R^2 es hidrógeno inhiben a una dosis de 10^{-6} molar.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un vehículo farmacéutico y un compuesto farmacológicamente activo de fórmula 1 el cual puede encontrarse en forma de base o en forma de una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable. Dichas sales de adición incluyen aque-
30 llas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico

5 y maléico y pueden formarse convenientemente a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 1 por procedimientos convencionales, por ejemplo por tratamiento de los mismos con un ácido en un alcohol inferior o mediante el empleo de resinas intercambiadoras de iones para formar la sal requerida bien directamente a partir del compuesto en forma de base o bien a partir de una sal de adición diferente.

10 El vehículo farmacéutico empleado puede ser sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, almidón de maíz, almidón de patata o almidones modificados, fosfato dicálcico, terra alba, sucrosa, celulosas, talco, gelatina, agar, peptina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, alcohol, propilenglicol, poli-
15 etilenglicoles y agua.

20 Si se emplea un vehículo sólido, la composición puede prepararse en forma de una tableta, cápsula conteniendo polvo o pellets, comprimidos o pastillas. La cantidad de vehículo sólido en una unidad de dosificación será generalmente de 25 a 300 mg aproximadamente. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, emulsión, líquido inyectable estéril o solución acuosa o no acuosa o suspensión líquida. También pueden incluirse otros aditivos tales como agentes preservativos, por ejemplo antioxidantes o antibacteriales y/o agentes sazonzantes o colorantes. Las
25 formas líquidas pueden prepararse en cápsulas o microcápsulas de gelatina blanda. La solución estéril puede prepararse en ampollas, viales de dosis múltiples o jeringas desechables de dosis unitaria. La preparación puede tener también la forma
30 semisólida tal como una crema, pasta, unguento o gel o una forma líquida o en aerosol para administración local.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por técnicas convencionales a base de procedimientos tales como mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes de la forma adecuada a la preparación deseada.

5 El ingrediente activo está presente en las composiciones en una cantidad eficaz para bloquear receptores de histamina H_2 . La vía de administración puede ser oral, por inyección intravenosa o infusión, rectal o local.

10 Preferiblemente, cada unidad de dosificación contiene al ingrediente activo en una cantidad de 60 a 250 mg aproximadamente.

El ingrediente activo se administra preferiblemente de una a seis veces por día. El régimen de dosificación diaria es con preferencia de 150 a 1.500 mg aproximadamente.

15 Ventajosamente, la composición se prepara en una forma de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo, como una tableta, cápsula, solución inyectable o como una crema o ungüento para aplicación local, o como un supositorio o enema para administración rectal.

20 La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos, en los cuales las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

EJEMPLO 1

25 (i) Se añaden 2,12 g de hidrocloreuro de cisteamina a una solución de etóxido sódico (a partir de 0,87 g de sodio) en 50 ml de etanol y se agita bajo nitrógeno en un baño de hielo. Se añaden gota a gota 2,93 g de cloruro de 2-metoxibencilo y la mezcla se agita en un baño de hielo durante 0,5 horas y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y la mezcla se extrae a pH 3 con cloroformo (se desecha), se ajusta a pH 13 y se extrae una segunda vez con cloroformo. Este segundo extracto se purifica por elución en gel de sílice con cloroformo/amoniaco metanólico (50:1) para dar 1,35 g de 2-(2-metoxibencil)etilamina como un aceite el cual se trata con cloruro de hidrógeno en etanol para dar el hidrocloreto, p.f. 128-130° (etanol/éter).

(ii) Se funden conjuntamente a 170°, durante 50 minutos, 1,18 g de 2-(2-metoxibencil)etilamina y 1 g de 2-metil-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona y se deja enfriar. Se añade agua y la mezcla se extrae a pH 13 con cloroformo (se desecha), se ajusta a pH 7 se extrae una segunda vez con cloroformo. El segundo extracto se evapora a un aceite que se trata con cloruro de hidrógeno en etanol y se recristaliza en etanol-éter para dar dihidrocloreto de 2-(2-metoxibencil)etilamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 180-183°.

EJEMPLO 2

Una mezcla de 4 g de 4-fenilbutilamina, 5,8 g de 2-metil-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona y 40 ml de piridina seca se calienta bajo reflujo durante 60 horas y se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y el pH se ajusta a 7 con ácido clorhídrico. El sólido separado se recristaliza en etanol acuoso para dar dihidrato de 2-(4-fenilbutilamino)-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 70° aproximadamente.

EJEMPLO 3

Una mezcla de 1,12 g de 4-fenilbutilamina, 1,38 g de 5-(5-(1,3-benzodioxolilmetil)-2-metil-4-pirimidona y 15 ml de piridina seca, se calienta bajo reflujo durante 50 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza dos

veces en etanol para dar 2-(4-fenilbutilamino)-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolilmetil) $\sqrt{7}$ -4-pirimidona (1,26 g) p.f. 158-159 $^{\circ}$.

EJEMPLO 4

5 Una mezcla de 1 g de 5-(3-piridilmetil)-2-metiltio-
4-pirimidona, 1,06 g de 2-(benciltio)etilamina y 30 ml de piri-
dina seca, se calienta bajo reflujo durante 40 horas y se eva-
pora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y la mezcla se
extracta con cloroformo (se desecha). La fase acuosa se ajusta
a pH 7 y se extracta con cloroformo. Este extracto se evapora
10 hasta sequedad y el residuo se recristaliza en etanol para dar
2- $\sqrt{2}$ -benciltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona,
p.f. 145-148 $^{\circ}$.

EJEMPLO 5

(i) 15 Una mezcla de 51,57 g de 6-metilpiridina-3-carbo-
xaldehído, 44,30 g de ácido malónico, 6 ml de piperidina y
300 ml de piridina, se agita a 100 $^{\circ}$ durante 3 horas y se deja
enfriar. La mezcla se evapora hasta sequedad, se añade agua al
residuo y el sólido se filtra y recristaliza en etanol-ácido
acético para dar 41,25 g de ácido 3-(6-metil-3-piridil)acrílico,
20 p.f. 213,5-215 $^{\circ}$.

(ii) 25 Una mezcla agitada de 50,70 g de ácido 3-(6-metil-
3-piridil)acrílico, 350 ml de etanol seco y 25 ml de ácido sul-
fúrico concentrado, se calienta bajo reflujo durante 18 horas
y se separan unos 250 ml de etanol por evaporación. El residuo
se vierte en hielo-amoniaco acuoso y la mezcla se extracta con
éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se evaporan a
un aceite el cual cristaliza tras el reposo para dar 3-(6-metil-
3-piridil)acrilato de etilo, p.f. 36-37 $^{\circ}$.

30 (iii) Se hidrogenan 60,36 g de 3-(6-metil-3-piridil)acri-

lato de etilo en etanol a 35° y 344 kPa utilizando un gramo de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 10 %. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para dar 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo como un aceite.

5 (iv) En un periodo de 2,5 horas se añaden 57,79 g de 3-(6-metil-3-piridil)propionato de etilo y 23,71 g de formato de etilo a una mezcla agitada de 6,88 g de alambre de sodio y 200 ml de éter enfriada en un baño de hielo-sal. La mezcla se agita durante 20 horas y el éter se separa por evaporación.
10 Al residuo se añaden 22,76 g de tiourea y 175 ml de etanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 7 horas y se evapora hasta sequedad. Se añaden 200 ml de agua al residuo y la mezcla se ajusta a pH 6 con ácido acético. El sólido se filtra y recrystaliza en metanol/ácido acético para dar 17,24 g de
15 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-tiouracilo, p.f. 240-241°.

(v) Se añaden 13,79 g de yoduro de metilo a una solución agitada de 22,66 g de 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-tiouracilo y 8 g de hidróxido sódico en 250 ml de agua y 250 ml de etanol y la mezcla se calienta a 70° durante 1 hora y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade ácido acético hasta pH 5 y el volumen de la mezcla se evapora a un volumen de 50 ml. El sólido se filtra y se recrystaliza en etanol-ácido acético para dar 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona (10,16 g) p.f. 197-197,5°.

20 (vi) Una mezcla de 2,7 g de 4-fenilbutilamina, 3 g de 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona y 20 ml de piridina seca, se calienta bajo reflujo durante 40 horas y se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y el pH de la mezcla se ajusta a 7. El sólido se filtra y se recrystaliza en
25 etanol acuoso para dar hidrato de 2-(4-fenilbutilamino)-5-(6-
30

metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 151-152°.

EJEMPLO 6

Una solución de 1,5 g de ácido 3-cloroperoxiben-
zóico en 15 ml de cloroformo, se añade gota a gota a una solu-
ción agitada de 2,44 g de 2-(4-fenilbutilamino)-5-(6-metil-3-
piridilmetil)-4-pirimidona en 15 ml de cloroformo, mantenida
a 20°. La mezcla se agita durante 3 horas más a temperatura
ambiente y se extracta repetidamente con hidróxido sódico
acuoso 0,1 N. La fase de cloroformo se lava con agua, se evapo-
ra hasta sequedad y el residuo se recristaliza en acetonitrilo/
metanol para dar 2-(4-fenilbutilamino)-5-(N-oxo-6-metil-3-
piridilmetil)-4-pirimidona (1,25 g) p.f. 117-125°.

EJEMPLO 7

(i) Se hacen reaccionar 51,4 g (1,14 moles) de dimetil-
amina con 95 g (0,38 moles) de bromuro de 3-bromobencilo en
benceno a 5°, y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico
y la mezcla se extracta con ácido clorhídrico acuoso 3N. Los
extractos acuosos se alcalinizan con hidróxido potásico acuoso
y el aceite separado se destila para dar 65 g (80 %) de 3-bromo-
N,N-dimetilbencilamina, p.e. 118°/20 mm de Hg.

(ii) Se hacen reaccionar 21,4 g de 3-bromo-N,N-dimetil-
bencilamina con 2,4 g de virutas de magnesio en 75 ml de tetra-
hidrofurano seco. La mezcla se enfría a 0° y se pasa sobre la
solución agitada formaldehído gaseoso (generado por calentamien-
to de 15 g de paraformaldehído en una corriente de argon).
Se añaden 25 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a tem-
peratura ambiente durante 2,5 horas y se acidifica a pH 1. La
mezcla se extracta con ácido clorhídrico acuoso 3N y los extrac-
tos acuosos se alcalinizan con hidróxido sódico acuoso y se ex-
tracta con éter. Los extractos etéreos se evaporan para dar

14,78 g (78 %) de alcohol 3-(dimetilaminometil)bencílico.

(iii) Se calientan bajo reflujo, durante 5 horas, en ácido clorhídrico acuoso 12N, cantidades equimolares de alcohol 3-(dimetilaminometil)bencílico e hidrocloreuro de cisteamina y la mezcla se evapora para dar dihidrocloreuro de 2- $\sqrt{3}$ -(dimetilaminometil)benciltio $\sqrt{7}$ etilamina.

(iv) Se disuelven 4,2 g de dihidrocloreuro de 2- $\sqrt{3}$ -(dimetilaminometil)benciltio $\sqrt{7}$ etilamina en agua y la solución se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso y se extracta con cloroformo. El extracto cloroformico se evapora para dar la base libre. Al residuo se añaden 3,16 g de 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona y la mezcla se calienta bajo reflujo en 20 ml de etanol durante 35 horas y se evapora hasta sequedad. Se añaden 30 ml de agua al residuo y la mezcla se ajusta a pH 13 con hidróxido sódico acuoso y se extracta con cloroformo. Los últimos extractos cloroformicos se evaporan y el residuo se recristaliza en acetonitrilo para dar 2- $\sqrt{2}$ -(3-(dimetilaminometil)-benciltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 143-145°.

Este producto puede prepararse similarmente a partir de 2-metiltio-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona.

La 2-nitro-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona puede prepararse por el siguiente procedimiento:

Se disuelven 1,15 g de sodio en 50 ml de metanol y se añaden 4,7 g de nitroguanidina a la solución enfriada. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 minutos, se añaden en porciones 9,3 g de 2-formil-3-(3-piridil)propionato de etilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 45 horas y se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y la mezcla se extracta con cloroformo. La fase acuosa residual se ajusta a

pH 5 con ácido acético y el sólido precipitado se filtra, se lava y se seca para dar 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 214,5-216°, en un rendimiento del 38 %.

EJEMPLO 8

5 (i) La reacción de dimetilamina con bromuro de 4-bromobencilo en benceno frío proporciona 4-bromo-N,N-dimetilbencilamina la cual se hace reaccionar sucesivamente con magnesio, formaldehído y cesteamina (según un procedimiento similar al ejemplo 7) para dar 2-√4-(dimetilaminometil)benciltio√etilamina en forma de un aceite.

10 (ii) La reacción de 2-√4-(dimetilaminometil)benciltio√etilamina (1,7 g) con 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona (1,7 g) según un procedimiento similar al ejemplo 7 (iv) proporciona 2-√2-(4-(dimetilaminometil)-benciltio)etilamino√5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 127-130°. Una muestra recristalizada posteriormente en acetonitrilo tenía un p.f. de 124-126°.

EJEMPLO 9

20 (i) Una solución de 7,5 g de 2-formil-3-√5-(1,3-benzodioxolil)√propionato de etilo en 20 ml de metanol, se añade a metóxido sódico en metanol (preparado a partir de 0,689 g de sodio y 50 ml de metanol); a la mezcla agitada se añaden entonces 3,12 g de nitroguanidina. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora a un residuo que se disuelve en 200 ml de agua y la solución se extracta con cloroformo.

25 La fase acuosa residual se ajusta a pH 5 con ácido acético y el sólido blanco precipitado se filtra para dar 4,08 g de 2-nitroamino-5-√5-(1,3-benzodioxolil)metil√4-pirimidona, p.f. 200-202°. Una muestra recristalizada en ácido acético acuoso tiene un p.f. de 201,5-202,5°.

30

(ii) Una mezcla de 1,59 g de 2- $\sqrt{3}$ -(dimetilaminometil)-benciltio $\sqrt{7}$ etilamina, 1,87 g de 2-nitroamino-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)metil $\sqrt{7}$ -4-pirimidona y 8 ml de piridina, se calienta bajo reflujo durante 3 horas, se evapora hasta sequedad y el
5 residuo se calienta a 160-170° durante 2 horas. El residuo enfriado se suspende en cloroformo y se extracta con ácido clorhídrico 0,1N para separar la amina sin reaccionar y ulteriormente con ácido clorhídrico 1N para extraer el producto requerido, evaporándose los últimos extractos ácidos hasta sequedad
10 y recristalizándose en etanol conteniendo cloruro de hidrógeno para dar dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ -(3-dimetilaminometil)-benciltio)etilamino $\sqrt{7}$ -5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)metil $\sqrt{7}$ -4-pirimidona, p.f. 176-178°.

Este producto puede prepararse de forma similar a
15 partir de 2-metiltio-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)metil $\sqrt{7}$ -4-pirimidona.

EJEMPLO 10

(i) La reacción de cloruro de 3-bromo-4-metoxibencilo con dimetilamina en benceno frío proporciona 3-bromo-4-metoxi-
20 N,N-dimetilamina, p.e. 124-126°/1,2 mm Hg.

(ii) La reacción sucesiva de 3-bromo-4-metoxi-N,N-dimetilbencilamina con magnesio y formaldehído (de forma similar al ejemplo 7) proporciona alcohol 5-dimetilaminometil-2-metoxibencílico, p.f. 67-69°, el cual se calienta bajo reflujo durante
25 4 horas con hidrocloreuro de cisteamina en ácido acético para dar, después de la basificación y extracción con cloroformo, 2-(5-dimetilaminometil-2-metoxibenciltio)etilamina, como un aceite. Este aceite se calienta bajo reflujo con 1,1 equivalentes molares de 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona
30 en etanol, durante 28 horas, para dar 2- $\sqrt{2}$ -(5-dimetilaminome-

til-2-metoxibenciltio)-etilamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona la cual se trata con cloruro de hidrógeno en etanol y se purifica como la sal trihidrocloruro, p.f. 232-235^o (recristalizada en metanol-etanol).

5

EJEMPLO 11

Una mezcla de 1,6 g de 2-(5-dimetilaminometil-2-metoxibenciltio)etilamina y 1,66 g de 2-nitroamino-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)metil-4-pirimidona, se disuelve en piridina y la mezcla se evapora hasta sequedad y se calienta a 160-170^o durante 2 horas. La mezcla enfriada se purifica cromatograficamente eluyendo una columna de sílice con cloroformo-metanol (20:1) para dar 2- $\sqrt{2}$ -(5-dimetilaminometil-2-metoxibenciltio)-etilamino-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)metil-4-pirimidona la cual se trata con cloruro de hidrógeno en etanol y se purifica como la sal dihidrocloruro, p.f. 122-125^o (recristalizada en etanol/2-propanol).

10

15

EJEMPLO 12

Una mezcla de 2,08 g de 2-nitroamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, 1,85 g (1,05 equivalentes) de 3- $\sqrt{3}$ -(dimetilaminometil)fenoxi-propilamino y 5 ml de piridina seca, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora hasta sequedad. Se añade agua al residuo y la mezcla se extracta con cloroformo. El extracto clorofórmico se evapora y el residuo se recristaliza en acetonitrilo para dar 2- $\sqrt{3}$ -(3-(dimetilaminometil)fenoxi)propilamino-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 103-104^o.

20

25

Este compuesto puede prepararse también de forma similar a partir de 2-metiltio-5-(3-piridilmetil)-4-pirimidona.

EJEMPLO 13

30

Una mezcla de 2-nitroamino-5- $\sqrt{5}$ -(1,3-benzodioxolil)-

metil/4-pirimidona (2,9 g), 3-√3-(dimetilaminometil)fenoxi/propilamina (3,0 g, 1,5 equivalentes) y piridina (5 ml), se calienta bajo reflujo durante 20 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso 2N y se extracta con éter dietílico; la fase acuosa se ajusta a pH 14 con hidróxido sódico acuoso al 40 % p/p y se extracta con cloroformo. El extracto clorofórmico se evapora para dar 2-√3-(3-(dimetilaminometilfenoxi)propilamino/5-√5-(1,3-benzodioxolil)metil/4-pirimidona, p.f.75-76° la cual se trata con cloruro de hidrógeno en etanol y se aísla como la sal dihidrocloruro, p.f. 158-160° (higroscópica).

De forma similar, se prepara 2-√3-(3-(dimetilaminometilfenoxi)propilamino/5-√6-metil-3-piridilmetil/4-pirimidona, p.f. 136-137° (acetonitrilo) a partir de 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona.

EJEMPLO 14

Una mezcla de 2-nitroamino-5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona (1,0 g), 2-√3-(dimetilaminometil)-benciltio/etilamina (1,30 g, 1,5 equivalentes) y etanol (3 ml) se calienta bajo reflujo durante 29 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y la solución se ajusta a pH 13 y se extracta con éter (el cual se desecha). La fase acuosa se ajusta a pH 10,5 con ácido clorhídrico y la solución se extracta con éter y cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se evaporan hasta sequedad y el residuo se cristaliza en acetonitrilo para dar 2-√3-(dimetilaminometil)benciltio/etilamino/5-(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona, p.f. 122-125°.

EJEMPLO 15

La reacción de 2-(3-dimetilaminometilbenciltio)-

etilamino por calentamiento bajo reflujo durante 40 horas en piridina seca, con 5-(3-metoxibencil)-2-metiltio-4-pirimidona, proporciona 2- $\sqrt{2}$ -(3-dimetilaminometilbenciltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(3-metoxibencil)-4-pirimidona.

5

EJEMPLO 16

Se trata alcohol 2-metoxi-5-(dietilaminometil)bencílico (Patente británica No. 594.624) con cloruro de tionilo para dar el cloruro de bencilo y éste se hace reaccionar con cisteamina y etóxido sódico en etanol para dar 2-(2-metoxi-5-(dietilaminometil)benciltio)etilamina. Esta amina se calienta bajo reflujo durante 40 horas en piridina seca con 5-(6-metil-3-piridilmetil)-2-metiltio-4-pirimidona para dar 2- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-(dietilaminometil)benciltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(6-metil-3-piridilmetil)-4-pirimidona.

10

15

EJEMPLO 17

La reacción de cantidades equimolares de 2- $\sqrt{3}$ -(dimetilaminometil)benciltio $\sqrt{7}$ etilamina y (i) 2-nitroamino-5-(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona (ii) 2-nitroamino-5-(2-metoxi-4-piridilmetil)-4-pirimidona por calentamiento bajo reflujo en etanol durante 24 horas, proporciona:

20

(a) 2- $\sqrt{2}$ -(3-(dimetilaminometil)benciltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(6-metoxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona

25

(b) 2- $\sqrt{2}$ -(3-(dimetilaminometil)benciltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(2-metoxi-4-piridilmetil)-4-pirimidona

que proporcionan:

(c) 2- $\sqrt{2}$ -(3-(dimetilaminometil)benciltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(6-hidroxi-3-piridilmetil)-4-pirimidona

30

(d) 2- $\sqrt{2}$ -(3-(dimetilaminometil)benciltio)etilamino $\sqrt{5}$ -(2-hidroxi-4-piridilmetil)-4-pirimidona

cuando se calientan bajo reflujo con ácido clorhídrico 2N en etanol.

EJEMPLO 18

5 La reacción de 2-[3-(dimetilaminometil)bencil]etilamino con 2-nitroamino-5-(4-metoxi-2-piridilmetil)-4-pirimidona en etanol en reflujo proporciona 2-[2-(3-(dimetilaminometil)-bencil)etilamino]-5-(4-metoxi-2-piridilmetil)-4-pirimidona la cual se hace reaccionar con tribromuro de boro para
10 dar 2-[2-(3-(dimetilaminometil)bencil)etilamino]-5-(4-hidroxi-2-piridilmetil)-4-pirimidona.

EJEMPLO 19

15 La reacción de 2-[3-(dimetilaminometil)bencil]etilamina con una cantidad equimolar de 2-nitroamino-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona por calentamiento bajo reflujo en etanol durante 48 horas, proporciona 2-[2-(3-dimetilaminometil)bencil]etilamino-5-(5,6-dimetil-3-piridilmetil)-4-pirimidona.

Preparación de una composición farmacéutica para administración oral.

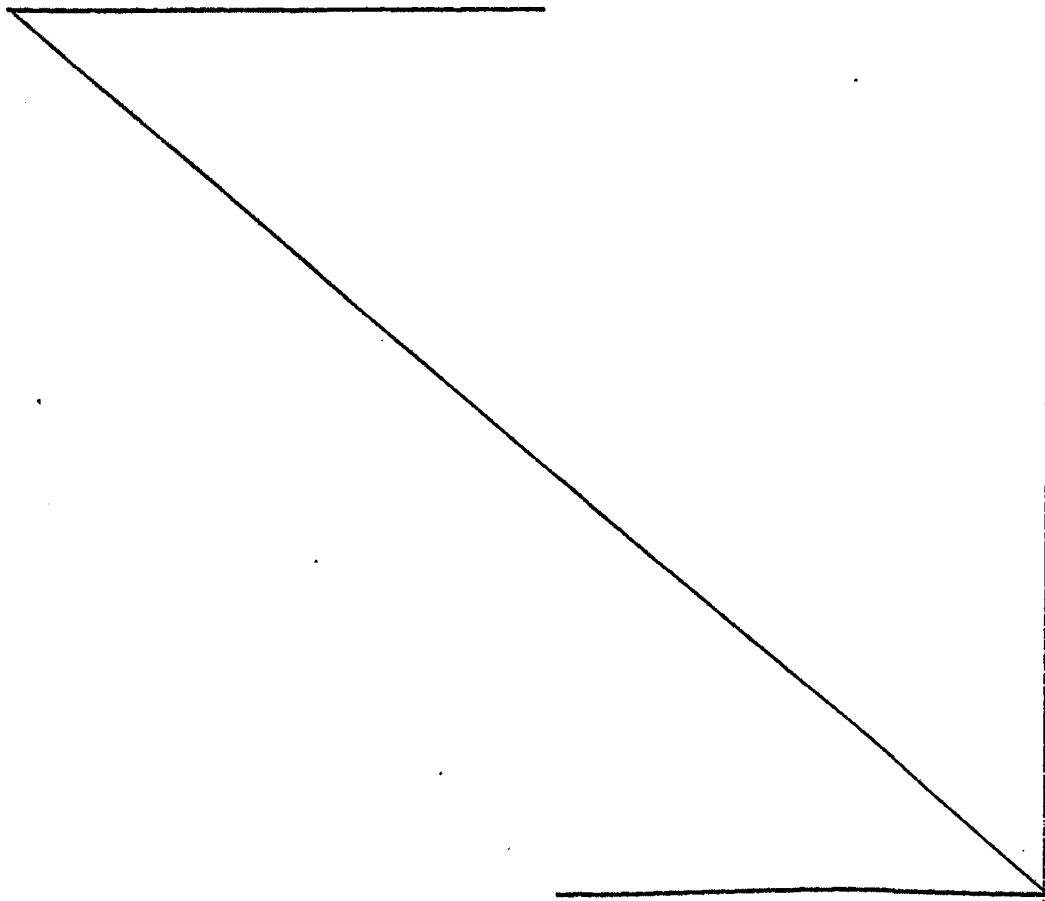
20 Se prepara una composición farmacéutica que contiene:

		<u>% P/P</u>	
A	{ El producto de cualquiera de los ejemplos 1 a 19	55	
		Fosfato dibásico de calcio dihidratado	20
		Agente colorante aprobado	0,5
	Polivinilpirrolidona	4,0	
B	{ Celulosa microcristalina	8,0	
		Almidón de maíz	8,0
		Glicolato de almidón sódico	0,5
		Estearato de magnesio	0,5

30

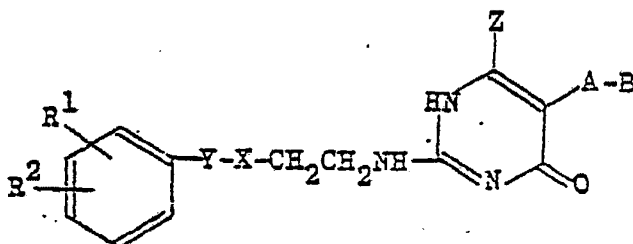
mezclando conjuntamente los ingredientes A (sustituyendo si se desea el fosfato dibásico de calcio dihidratado por lactosa o celulosa microcristalina), añadiendo una solución concentrada de polivinilpirrolidona y granulando, secando y tamizando los gránulos secos; a continuación se añaden los ingredientes B a los gránulos secos y se comprime la mezcla en tabletas, conteniendo una cantidad de producto correspondiente a 100 mg, 150 mg ó 200 mg de la base libre.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar nuevos antagonistas de histamina H₂, de fórmula 1:

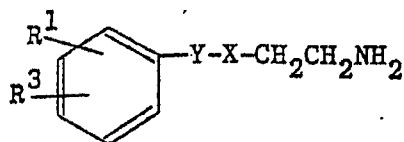


(1)

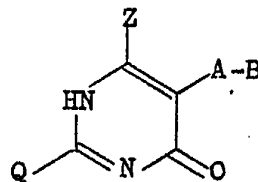
5 en la que R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, trifluormetilo, nitro, amino, alquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino o ciano; R² está en la posición 3, 4 ó 5 y es hidrógeno, o R² es alquilo inferior sustituido por amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, N-piperidino o N-pirrolidino, o R² es etoxi o propoxi omega-sustituido por amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, N-piperidino o N-pirrolidino; Y es metileno u oxígeno y X es metileno o azufre, a condición de que uno o dos de los grupos X e Y sean metileno; Z es H o alquilo inferior, A es alquileno C₁-C₅ ó -(CH₂)_pW(CH₂)_q- en donde W es oxígeno o azufre y p y q son tales que su suma es de 1 a 4 y B es hidrógeno, metilo, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, hidroxilo y amino (que pueden ser iguales o diferentes) ó B es un grupo naftilo, 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo) o un grupo 4- ó 5- (1,3-benzodioxolilo) o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, aril(alcoxi inferior) (preferiblemente benciloxi), hidroxilo,

alcoxi(inferior)alcoxi(inferior), trifluormetilo, di(alquilo inferior)amino, fenoxi, halofenoxi, alcoxiferoxi inferior, fenilo, halofenilo o alcoxifenilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula 3, en la que Q es

5 nitroamino, alquiltio inferior, benciltio o halógeno, con una amina de fórmula 2



(2)



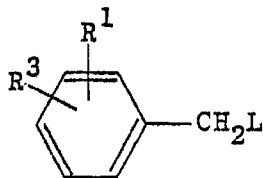
(3)

en donde R³ está en la posición 3, 4 ó 5 y es hidrógeno, alquilo inferior sustituido por un grupo R⁴, o es R⁴CH₂CH₂O- ó

10 R⁴CH₂CH₂CH₂O-, en donde R⁴ es dialquil(inferior)amino, N-piperidino, N-pirrolidino, un grupo amino protegido o un grupo alquil(inferior)amino protegido y, cuando sea necesario, se separa cualquier grupo amino-protector presente en el sustituyente R³.

2.- Procedimiento para preparar un compuesto de

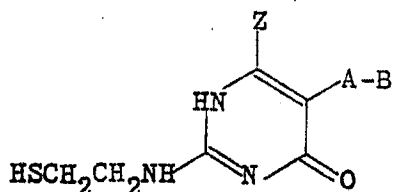
15 fórmula 1 en la que Y es metileno y X es azufre, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula 4



(4)

en la que R¹ y R³ se definen como en la fórmula 2 anteriormente y L es hidroxilo, aciloxi, alcoxi inferior, cloro, bromo o triarilfosfonio, con una 2-(2-mercaptoetilamino)pirimidona de fórmula 5

20



(5)

y, cuando sea necesario, se separa cualquier grupo amino-protector presente en el sustituyente R³.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R² es alquilo inferior sustituido por dialquil (inferior)amino.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque B es 3-piridilo, 6-metil-3-piridilo, 5,6-dimetil-3-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, 6-hidroxi-3-piridilo o 2-hidroxi-4-piridilo.

10 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque B es un grupo 3-piridilo con un sustituyente alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxi en la posición 6.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Q es nitroamino.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Y es metileno.

20 8.- Procedimiento para preparar nuevos antagonistas de histamina H₂, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

3 DIC. 1979
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

J. M. GOMEZ ACEBO Y PARRA
Firmado: J. M. Gomez Acebo y Parra